ITEM 325 : IDENTIFICATION ET GESTION DES RISQUES LIÉS AUX MÉDICAMENTS

EFFETS INDÉSIRABLES MÉDICAMENTEUX

Iatrogénie = ensemble des affections déterminées par le médecin (effets indésirables médicamenteux, des agents physiques, des produits non médicamenteux ou des techniques invasives avec les dispositifs médicaux implantables) :
- À l'origine de 5 % des consultations en médecine ambulatoire.
- **1re cause d'hospitalisation** = 5 à 10 % des hospitalisations.
- **4e cause de mortalité** = 5 % des hospitalisations.

➝ Toute prescription ou administration de médicament, tout acte diagnostique, expose à la survenue d'effets indésirables. L'objectif est d'en réduire la fréquence et la gravité : gestion des risques (prévention et détection-atténuation).

➝ Tout effet indésirable médicamenteux, quelle que soit sa gravité, doit être déclaré immédiatement au **Centre Régional de Pharmaco-Vigilance (CRPV)** : **obligation légale.**

DÉFINITIONS	**Médicaments**	- CSP : toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.
	Biomatériaux	- Conférence de consensus de Chester : matériau non vivant, utilisé dans un dispositif médical et conçu pour interagir avec des systèmes biologiques, qu'il participe à la constitution d'un appareillage à visée diagnostique ou à celle d'un substitut de tissu ou d'organe, ou encore à celle d'un dispositif de suppléance (ou assistance) fonctionnelle ➝ acier, chrome-cobalt, titane pour les prothèses de hanche… - Utilisées dans un dispositif médical (CSP) : tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels intervenant dans son fonctionnement, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens.
	Événements indésirables	- **Événement Indésirable Associé aux Soins EIAS** (HAS) : événement inattendu qui perturbe ou retarde le processus de soin, ou impacte directement le patient dans sa santé, consécutif aux actes de prévention, diagnostic ou traitement. S'écarte des résultats escomptés ou des attentes du soin et n'est pas lié à l'évolution naturelle de maladie. - **Événement Indésirable Grave EIG :** événement inattendu au regard de l'état de santé et de la pathologie de la personne, dont les conséquences sont le décès, la mise en jeu du pronostic vital, la survenue probable d'un déficit fonctionnel permanent y compris une anomalie ou malformation congénitale.
	Effets indésirables	Tout effet indésirable constitue un événement indésirable : Pour l'Europe : « Conséquence d'un mésusage d'un médicament, soit au décours d'un acte volontaire de prescription d'un médicament hors AMM ou d'une non-prise intentionnelle par le malade ». **= Prescription médicamenteuse inappropriée (PMI).** - **Effet indésirable :** réaction nocive et non voulue, aux posologies normalement utilisés chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou traitement d'une maladie, la restauration, correction ou modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit. - **Effet indésirable grave :** létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale. - **Attendu** : observé lors des études ou après la mise sur le marché, généralement mentionné par le RCP. - **Inattendu** : de nature, sévérité ou évolution ne correspondant pas aux informations du RCP. - **Évitable** : avec la prise en compte des contre-indications, des posologies et précautions d'emploi, l'administration et la surveillance du patient : **50 %** des effets indésirables médicamenteux. - **Inévitable** : malgré le respect des règles (effets indésirables du médicament, allergie méconnue…) - **Mésusage :** utilisation intentionnelle inappropriée d'un médicament, non conforme à l'AMM ou à l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques. - **Surdosage :** administration de quantité de médicament ou produit, par prise ou cumulée supérieure à la dose maximale recommandée par le RCP. - **Abus :** usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives.

<table>
<tr><td>ÉPIDÉMIOLOGIE</td><td colspan="4">- EIG liés aux médicaments : évitables dans > 50 %, entraînent une hospitalisation dans 55 % des cas.
- Risque iatrogène important chez le sujet âgé et lié aux anticoagulants.
- 144 000 hospitalisations/an pour événements indésirables liés à des médicaments : 1,5 million de journées/an.
- 4 événements sur 5 entraînant une hospitalisation sont directement liés à un médicament : anticoagulants > médicaments neurologiques > antihypertenseurs.
- Les EIM (effets indésirables médicamenteux) ne résument pas toute la iatrogénie.
- D'après l'enquête ENEIS : . 6 EIG/1000 jours d'hospitalisation (9 en chirurgie, 5 en médecine).
. ≈ 1 EIG tous les 5 jours dans un service de 30 lits.
. 4,5 % des séjours sont causés par un EIG, dont 2,5 % évitables.
- Les EIG évitables sont souvent liés : . Aux actes invasifs.
. Aux produits de santé.
. Aux patients âgés et fragiles, plus exposés.
➝ Priorité des politiques de santé, car impacts en termes de morbimortalité et médico-économique.</td></tr>
<tr><td rowspan="4">MÉCANISME</td><td>EI prévisible</td><td>Type A
« Augmented »</td><td colspan="2">= Lié aux propriétés pharmacodynamiques du médicament : conséquence de l'effet thérapeutique ou d'un effet latéral ➝ mécanisme toxique.
- Généralement dose-dépendant ou durée-dépendant, connu dès les essais cliniques.
- Survient lors d'un contexte de bon usage ou lors d'une erreur médicamenteuse.
- Lien direct avec l'effet cherché (malaise hypoglycémique sous hypoglycémiant…) ou indirect par présence de récepteurs sur d'autres organes (sécheresse buccale sous antidépresseurs tricycliques par effet atropinique), voire sans lien avec l'effet cherché.
- En général conduit à diminuer la dose, parfois arrêt (toux sous IEC).</td></tr>
<tr><td rowspan="3">EI non prévisible</td><td rowspan="3">Type B
« Bizarre »</td><td colspan="2">= Dont la survenue ne peut être expliquée par les propriétés pharmacodynamiques du médicament ➝ mécanisme immuno-allergique essentiellement, et idiosyncrasique.
- Inévitable même en contexte de bon usage.
- Quasi impossible à identifier lors des essais cliniques ➝ interrogatoire (allergies).
- Arrêt définitif du médicament, liste d'éviction des produits à risque.</td></tr>
<tr><td>Immuno-allergique</td><td>- Après un 1er contact : plusieurs jours après ou prise ultérieure.
- Réaction cutanéomuqueuse (urticaire, eczéma, vascularite, syndromes de Lyell et Stevens-Johnson…), pulmonaire (bronchospasme, pneumonie éosinophile, alvéolaire, interstitielle), vasculaire (hypotension, choc), hématologique (thrombopénie, agranulocytose, anémie), hépatique (hépatite cholestatique ou cytolytique), rénale (néphrite interstitielle, glomérulonéphrite), systémique (maladie sérique, lupus érythémateux disséminé)…
- Biomatériaux : douleurs sur prothèse articulaire par exemple.</td></tr>
<tr><td>Idiosyncrasique</td><td>- Survenue chez certaines personnes selon des particularités notamment génétiques : hypertonie oculaire sous corticoïdes (5 % de la population, transmission autosomique récessive) par exemple.</td></tr>
<tr><td rowspan="3">FACTEURS FAVORISANTS</td><td>Liés au médicament</td><td colspan="3">- Caractéristiques pharmacologiques : marge thérapeutique étroite (digitalique, lithium, aminoside…), longue demi-vie d'élimination (benzodiazépines à demi-vie longue…)
- Nombre de médicaments prescrits et administrés : effet cumulatif + interactions médicamenteuses.
- Mise sur le marché récente d'un médicament : révélation des effets indésirables rares (intérêt de la Pharmacovigilance post-AMM).</td></tr>
<tr><td>Liés au prescripteur ou dispensateur</td><td colspan="3">- Connaissance insuffisante du médicament.
- Difficulté d'extrapoler en pratique courante les principes d'utilisation établis en essai clinique.
- Objectifs et moyens thérapeutiques inadaptés au patient (gravité de la maladie, qualité de vie, souhait).
- Appréciation insuffisante de la comorbidité (état rénal, cardio-vasculaire, cognitif, nutritionnel).
- Surveillance insuffisante.
- Harmonisation insuffisante des prescriptions.
- Absence de réévaluation de l'ordonnance.</td></tr>
<tr><td>Liés au patient</td><td colspan="3">- Erreur d'observance : accident de sevrage ou de surdosage (arrêt brutal d'un corticoïde, d'une benzodiazépine).
- Compréhension et adhésion au projet thérapeutique.
- Groupes de patients à risque accru : personnes âgées, femmes enceintes, enfants.
➝ La fréquence des EI médicamenteux double après 65 ans : 10 à 20 % des hospitalisations.
- Polymorbidité chronique (insuffisance rénale, hépatique, cardiaque…) et aiguë (infection, déshydratation…) : polymédication, altération pharmacocinétique et pharmacodynamique.
- Âge avec vieillissement du « système ADME ».
- Modifications pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques : grossesse, sujet âgé, anomalie enzymatique (déficit en G6PD…), insuffisance organique, anxiété, terrain atopique…
- Automédication (non encadrée par le pharmacien) et non déclarée.</td></tr>
</table>

MANIFESTATIONS	➙ A évoquer devant toute symptomatologie nouvelle ou aggravée. - Médicaments fréquemment en cause : **diurétique, antihypertenseurs, digitaliques, antiarythmiques, anticoagulants, psychotropes** (anxiolytiques, antidépresseurs, neuroleptiques), **antibiotiques, AINS, insuline, antidiabétiques oraux.**	
	EIM fréquents	- **Allergiques** : cutanés ++. - **Digestifs** : nausées, vomissements, troubles du transit, atteinte hépatique. - **Cardio-vasculaires** : hypotension artérielle. - **Neuropsychiques** : somnolence, confusion, troubles de l'équilibre. - **Céphalées.**
	EIM graves	- **Choc anaphylactique.** - **Hémorragie.** - **Insuffisance rénale aiguë.** - **Hépatites.** - **Troubles du rythme** ou **de la conduction cardiaque.** - **Syndrome de Lyell.** - **Atteinte hématologique** : neutropénie, thrombopénie. - **Troubles hydro-électrolytiques.** - **Hypoglycémie.**

PHARMACOVIGILANCE

PHARMACOVIGILANCE	= Surveillance des médicaments, prévention et gestion des risque d'effets indésirables médicamenteux résultant de leur utilisation (potentiels ou avérés) : **détection** (signal), **évaluation** (quantification, compréhension (mécanisme, facteurs favorisants)), **surveillance**, **prévention** et **gestion** du risque d'effets indésirables médicamenteux.	
	Activité clinique des CRPV	- Gestion des EIM : aide au diagnostic et à la prise en charge des patients souffrant d'EIM. - Information et formation des professionnels de santé et des patients sur le risque d'EIM.
	Activité collective des CRPV	- Recueil des EIM à partir des notifications spontanées, enregistrement, validation et évaluation. - Participation à la politique de santé publique de lutte contre la iatrogénie (avec l'ARS et l'ANSM) : études de risque, plans de gestion des risques (PGR), appréciation du profil de sécurité d'emploi des médicaments, prise de mesures correctives (précaution ou restriction d'emploi, contre-indication, voire retrait du produit), communication vers les professionnels de santé et le public.
	Acteurs	- Professionnels de santé, patients et associations de patients : déclaration des EIM aux CRPV. - Entreprises pharmaceutiques : déclaration de toute EIM grave à la base européenne Eudravigilance. - **CRPV =** échelon régional. - **ANSM** = échelon national : veille à la sécurité d'emploi des médicaments, coordonne le système national de pharmacovigilance, évalue les déclarations d'EIM transmis par les CRPV. - **EMA** = échelon européen : . **PRAC** (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*). . **CHMP** (Comité des médicaments à usage humain) si AMM européenne. . **CMDh** pour les AMM nationales.
	Déclaration d'EIM	= Obligatoire pour tous les EIM : graves ou non, attendus ou non, y compris surdosage/mésusage/abus/erreur… - Recommandé à tout professionnel de santé, obligatoire si médecin/dentiste/sage-femme/pharmacien. - Surtout si : EI grave, inattendu ou d'un médicament commercialisé depuis **< 5 ans.** - **Déclaration au CRPV** : lettre ou copie des rapports de sortie, fax, mail, Cerfa 10 011*07 ou en ligne. - Avec source identifiable (déclarant) et patient identifiable, nom du produit suspecté/N° de lot, nature de l'EIM, date/type/gravité et évolution… et si possible informations sur le patient/médicament/EIM…
SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES	**Addicto-vigilance = pharmaco-dépendance**	= Surveillance des cas d'abus et de dépendance liés à la prise de **toute substance** (médicamenteuse ou non) ou plante ayant un effet psychoactif (hors **tabac** et **alcool**). - **Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance** (CEIP-A). - Obligatoire pour abus, dépendances **graves** ou d'usage détourné d'une ou plusieurs substances psychoactives si médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme, pharmacien. - Recommandé pour tout autre professionnel de santé ou individu dans son exercice professionnel. - Enquêtes annuelles spécifiques : **consommation des sujets dépendants** (OPEMA, OPPIDUM), **ordonnances suspectes** (OSIAP), **décès liés aux substances** (DRAMES)… ➙ Politique de lutte contre la drogue et la toxicomanie (psychoactifs, liste de stupéfiants, alertes…)
	Déclaration des cas d'abus et de dépendance	= Obligatoire pour les abus et dépendances « graves » : létal ou susceptible de mettre la vie en danger, entraînant une invalidité ou une incapacité, provoquant ou prolongeant une hospitalisation ou ayant un impact sur une grossesse ou son issu. - Déclaration aux **CEIP-A** le plus proche.
	Matério-vigilance	= Signalement et évaluation des incidents pouvant survenir lors de l'utilisation d'un dispositif médical (DM mis sur le marché avec un marquage CE selon les directives européennes).

		Déclaration	= Obligatoire pour tout incident ou risque d'incident **grave** ayant entraîné ou susceptible d'entraîner la mort ou la dégradation grave de l'état de santé d'un patient, d'un utilisateur ou d'un tiers mettant en cause un dispositif médical. - Obligatoire sans délai à l'ANSM si grave, facultatif trimestriel sinon. Possible en ligne. - Déclaration au **responsable local** (correspondant local de MV) et à l'**ANSM.** ± Déclaration au **CRPV** si inclut un produit médicamenteux (stent actif…)
IMPUTABILITÉ	= Analyse individuelle pour une notification donnée du lien potentiel entre l'utilisation du médicament et la survenue d'un effet indésirable médicamenteux : **méthode probabiliste.**		
	Imputabilité intrinsèque (I)		- **Chronologie (C)** : délai d'apparition de l'événement indésirable (*challenge*), évolution si interruption du traitement (*dechallenge*) et éventuelle réapparition des symptômes en cas de reprise (*rechallenge*). - **Sémiologie (S)** : symptomatologie évocatrice, facteur favorisant la survenue d'un effet indésirable, absence d'autre étiologie évidente après bilan, résultant d'un éventuel examen complémentaire pertinent et fiable pour juger de la responsabilité du médicament. ➝ Score : **I0** (paraissant exclue), **I1** (possible), **I2** (plausible), **I3** (vraisemblable), **I4** (très vraisemblable).
	Imputabilité extrinsèque		= Analyse des données extérieures : **publication de cas similaires, notifications antérieures de PV.** - **Score bibliographique** (**B**) : **B0** (aucune mention antérieure) à **B4** (effet notoire, largement décrit).

ERREUR MÉDICAMENTEUSE

Erreur médicamenteuse (CSP) = erreur non intentionnelle d'un professionnel de santé, patient ou tiers, survenue au cours du processus de soin (à toute étape du circuit du médicament) impliquant un médicament ou produit de santé, notamment lors de la prescription, dispensation ou administration. Événement indésirable pouvant être à l'origine d'un effet indésirable.
➝ Les erreurs médicamenteuses ayant entraîné un effet indésirable **doivent** être déclarées auprès du **CRPV** (possible en ligne).
➝ Les erreurs médicamenteuses n'ayant pas entraîné d'effet indésirable **peuvent** être déclarées directement au **Guichet erreurs médicamenteuses de l'ANSM** (possible en ligne).

CIRCUIT DU MÉDICAMENT	**Phase**	**Acteurs**	**Actions**
	Prescription	Médecin. Autres prescripteurs : sages-femmes…	Anamnèse et examen clinique. Prescription d'examens complémentaires. Rédaction de l'ordonnance.
	Dispensation	Pharmacien. Préparateurs en pharmacie.	Connaissance du contexte médical et historique médicamenteux. Analyse de la prescription de l'ensemble des traitements. Préparation et délivrance des médicaments.
	Administration	Soignant. Médecin. Patient.	Préparation extemporanée du médicament selon le RCP. Contrôle préalable produit/patient/prescription. Administration proprement, enregistrement de l'administration.
		➝ Très propice aux erreurs, car détection plus difficile donc sécurisation par la **règle des 5 B** : administrer au Bon patient le Bon médicament à la Bonne dose, sur la Bonne voie, au Bon moment.	
	Suivi et réévaluation	Soignant. Médecin. Patient. Pharmacien.	Suivi biologique et clinique. Suivi des actes de soins. Observance du traitement médicamenteux. Évaluation de la balance bénéfices/risques.

TYPE	- **Avérée** : médicament erroné, dose ou voie incorrecte, mauvais schéma thérapeutique… - **Potentielle** : erreur interceptée avant l'administration du produit. - **Latente** : observation témoignant d'un danger potentiel pour le patient (risque d'erreur).
FAVORISANT	- Mauvaise conception du médicament et de l'information relative : risque de confusion par similitude entre noms de spécialités, conditionnement inadapté aux pratiques (blister devant être découpé rendant le nom du médicament illisible…), problème d'étiquetage ou de notice d'information… - Problème d'organisation : circuit du médicament, facteurs humains ou environnementaux, pratiques professionnelles…
PEC	- Diagnostic de l'erreur médicamenteuse. - Traitement des conséquences si erreur médicamenteuse avérée. - Prévention de la récidive : analyse *a posteriori* de l'erreur au sein d'un groupe de gestion du risque. - Démarche et outils de prévention des EIM : ➝ Alertes du réflexe iatrogénique. ➝ Conciliation médicamenteuse : PMI, PMO. ➝ Outil STOPP-START. ➝ Revue de morbi-mortalité (RMM). ➝ Comité de retour d'expérience (CREX).

ALÉA THÉRAPEUTIQUE	- **Aléa médical** : événement indésirable, imprévisible, sans faute, survenant au cours d'un acte médical. - Loi Kouchner (2002) a introduit une indemnisation sans faute via l'ONIAM, si atteinte ≥ 24 % d'intégrité (expertise par la CRCI) : • Si atteinte < 24 % → **possible indemnisation amiable.** • Si faute prouvée, la CRCI oriente vers **l'assurance du professionnel/institution.** - **Missions de l'Office National d'Indemnisation des Accidents Médicaux (ONIAM)** : • Indemnisation aléas thérapeutiques. • Accidents médicaux graves. • VIH/VHC post-transfusionnels. • Litiges liés aux médicaments (ex. Médiator®).

CONTREFAÇON

Concerne les médicaments, dispositifs médicaux, et autres produits de santé autorisés.
➝ En cas de suspicion de contrefaçon : **déclaration au CRPV.**

CADRE	- Généralement dans les pays en voie de développement, avec une incidence croissante : **20 à 30 %** du marché en Afrique sub-saharienne et Asie du Sud-Est. - Touche aussi les pays développés, notamment où les soins sont mal remboursés (États-Unis…) : anticancéreux, immunosuppresseurs, facteurs de croissance… - Au sein de l'UE : trafic lié aux différences de prix ou de remboursement entre les États membres. - Vente sur Internet : marché en expansion, concerne principalement des médicaments pour troubles de l'érection, perte de poids… ➝ en France, près de **50 %** des médicaments vendus sur Internet (hors sites légaux) sont des faux.
FALSIFICATION	**Médicaments falsifiés** (contrefaisants) = produits « travestis » prenant le nom de marque ou à consonance proche, le même conditionnement et la même présentation qu'un vrai médicament. - **Identité :** nom, emballage, étiquetage, composition (y compris excipients et dosages des composants). - **Source :** fabricant, pays de fabrication, titulaire de l'AMM. - **Historique :** enregistrements et documents relatifs aux circuits de distribution.
RISQUE	- **Absence de principe actif** (**60 %** des cas) : non traitement. - **Sous-dosage en principe actif** (échec thérapeutique) ou **surdosage** (effets indésirables). - **Survenue de résistances** : antibiotiques, antirétroviraux, antipaludéens… - **Présence de composés toxiques** : éthylène glycol…

PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES MÉDICAMENTEUX

NEUROPSYCHIATRIQUE	Syndrome extra-pyramidal	= Tous les neuroleptiques (antipsychotiques) : - **Neuroleptiques de 1re génération** : butyrophénone, phénothiazine… - **Neuroleptiques de 2de génération** : rispéridone, olanzapine, sulpiride… - **Neuroleptiques cachés** : . Antiémétique : **métoclopramide, alizapride, métopimazine.** . Anti-vertigineux : **flunarizine.** . Vasoactif : **trimétazidine.**
	Syndrome confusionnel, hallucination	- **Psychotropes** : benzodiazépines (y compris sevrage), antidépresseur, lithium… - **Corticoïdes.** - **Morphiniques.** - **Anticholinergiques.** - **Antiparkinsoniens dopaminergiques.** - **Anti-infectieux** : **isoniazide**, **fluoroquinolones**, **ribavirine + interférons**, **méfloquine.** - **Insulino-sécréteur** et **insuline** : hypoglycémie. - **Digoxine** (en surdosage).
	Syndrome atropinique	- **Atropine.** - **Scopolamine.** - **Antiparkinsonien.** - **Antispasmodique** (tiémonium…) - **Médicaments de l'incontinence urinaire** (oxybutinine…) - **Bronchodilatateur** (ipratropium, tiotropium). - **Antidépresseur imipraminique** (clomipramine, amitriptyline…) - **Néfopam.** - **Neuroleptique** (phénothiazine). - **Collyre mydriatique** (tropicamide…) - **Antihistaminique de 1re generation.**

	Syndrome sérotoni-nergique	= Association de 2 médicaments à effet sérotoninergique. - Antidépresseur : **ISRS, imipraminique.** - Opiacés : **tramadol** ++. - **IMAO** : sélectifs A (antidépresseur), B (antiparkinsonien d'appoint) ou non sélectif (antidépresseur). - **Agoniste sérotoninergique** : antimigraineux **triptans** ou **ergotés.** - **Lithium.**
CARDIAQUE	Bradycardie, troubles de conduction	- **β-bloquants** (y compris collyre). - **Anti-arythmique** (tous, y compris l'amiodarone). - **Digoxine.** - **Anticholinestérasiques.** - **Inhibiteurs calciques non-dihydropyridine** : diltiazem, vérapamil.
	Allongement du QT	- Cardiotropes : **digitaliques**, **antiarythmiques** (tous). - Psychotropes : **neuroleptiques**, **antidépresseur imipraminique.** - Anti-infectieux : **fluoroquinolone** (moxifloxacine ++), **antipaludéen** (quinine…), **macrolide** (surtout IV). - **Antihistaminiques H1 de 2de génération.** - **Méthadone.**
	Insuffisance cardiaque	*Mécanisme direct (inotropisme négatif) :* - **β-bloquant.** - **Inhibiteur calcique non-dihydropyridine.** - **Anti-arythmique** (tous). - **Anesthésiques locaux** (à forte dose). *Mécanisme indirect (rétention hydrosodée) :* - **Corticoïdes.** - **Soluté salé IV.** - **Oestroprogestatifs.** - **Androgènes.** - **AINS.** - **Anti-TNFα.** *Altération de la fonction myocardique :* - **Anthracycline.** - **Interféron.** - **Rituximab…**
VASCULAIRE	HTA	- **AINS.** - **Corticoïdes** (glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes). - **Oestroprogestatifs.** - **Sympathomimétiques α-adrénergiques** : **vasoconstricteurs nasaux, midodrine, étiéfrine…** - **Hormones thyroïdiennes** (surdosage). - **Triptans** (prise répétée). - **Antidépresseurs sérotoninergiques** et **noradrénergiques IRSNA** (duloxétine, venlafaxine…) - **Antiangiogénique** : bevacizumab. - **Inhibiteurs de tyrosine-kinase** : imatinib… - **Immunosuppresseurs** : ciclosporine, tacrolimus. - **EPO.** - **Cocaïne.** - **Vasopressine** et **analogues** (desmopressine).
	Hypotension artérielle	- **Antihypertenseur** (diurétiques surtout). - **Dopaminergiques** : lévodopa, agoniste dopaminergique, ICOMT, IMAO B. - **Psychotropes** : **neuroleptiques** (effet α-bloquant), **antidépresseur imipraminique.** - **Vasodilatateur** (y compris dérivés nitrés à forte dose). - **Sympatholytique** : **α-bloquant** (à visée urologique). - **IPDE5** : **sildénafil.** - **Prostaglandine** : **iloprost**… - **Baclofène.**
OSTÉO-MUSCULAIRE	Ostéoporose	- **Corticoïdes.** - **Héparine.** - **Anti-aromatase** (anastrozole…) - **Agoniste ou antagoniste de la gonadoréline** : buséréline…
	Myopathie, myalgie	- **Corticoïdes.** - **Fibrates.** - **Statine.** - **Immunosuppresseurs.**
	Syndrome grippal	- **Vaccins.** - **Interférons.** - **Antirétroviraux.**

	Autres	- **Tendinopathie** : **fluoroquinolone**, **statins.** - **Rhabdomyolyse** : **fibrate**, **statins.**
HÉMATOLOGIQUE	Neutropénie	- **Cytotoxique anticancéreux.** - **Antithyroïdiens de synthèse.** - Antigoutteux : **colchicine**, **allopurinol.** - **AINS.** - Médicaments de la PR : **sels d'or, D-pénicillamine, anti-TNFα.** - Anti-infectieux : **β-lactamine, sulfamides (cotrimoxazole ++), interféron, antiviraux analogues nucléosidiques, antipaludéens.** - **Neuroleptique atypique** : **clozapine.** - **Antiépileptique** : surtout **lamotrigine**.
HÉMATOLOGIQUE	Thrombopénie	- **Héparine.** - **Cytotoxique anticancéreux.**
	Hémorragie	- **Anticoagulant** : AVK, ADO, héparine. - **Antiagrégants plaquettaires.** - **Antibiotiques** : **pénicilline à forte dose**, **céphalosporine.** - **Cytotoxique anticancéreux.** - **Antidépresseurs sérotoninergiques** (ISRS) et **noradrénergiques.**
	Thrombose, embolie	- **Oestroprogestatifs** (3e génération surtout). - **Hormonothérapie substitutive de la ménopause.** - **Anti-oestrogénique** : tamoxifène. - **Neuroleptiques.** - **AINS** (sauf aspirine). - **Immunosuppresseurs** : **évérolimus**, **sirolimus.** - **Anti-fibrinolytique** : acide tranexamique.
DIGESTIF	Nausées, vomissement	→ Tous les médicaments potentiellement. - **Cytotoxique anticancéreux.** - **Lévodopa** et **agoniste dopaminergique.** - **Morphinique.** - **Digoxine.** - **Agonistes du GLP1.** - **Antibiotiques** : **cyclines.**
	Diarrhée	→ Tous les médicaments potentiellement. - **Antibiotiques.** - **Metformine.** - **Colchicine.**
	Ulcères gastro-duodénaux	- **AINS.** - **Bisphosphonates.** - **Anticholinestérasique.**
HÉPATITE	Hépatite cholestatique ou cytolytique	→ Tous les médicaments potentiellement. - **Anticancéreux** : inhibiteurs des tyrosines-kinases, anti-androgènes, anti-œstrogènes. - **Antalgiques** : **paracétamol** (surdosage), **AINS.** - **Anticoagulants oraux** : **fluindione** surtout. - **Cardiotropes** : **amiodarone, inhibiteurs calciques, nicorandil, quinidine, propafénone, flécaïnide, clopidogrel, statines, bosentan**… - **Anti-infectieux** : **cycline, amoxicilline, macrolides, fluoroquinolones, aminosides, cotrimoxazole, isoniazide, rifampicine, nitrofurantoïne, kétoconazole, tous les antirétroviraux**… - **Anti-acnéique** : **isotrétinoïne.** - **Immunosuppresseurs** (tous). - **Antiépileptiques** (tous). - **Antidépresseur** : **imipraminique** surtout. - **Allopurinol.** - **Androgènes** (tous).
URO-RÉNAL	Rétention urinaire	- **Atropinique** (tous). - **Opioïdes.** - **Sympathomimétiques α.**
	Insuffisance rénale	- Fonctionnelle : **diurétiques, AINS, IEC/ARA2.** - Organique : **aminoside, amphotéricine B, voriconazole, méthotrexate, cisplatine, ifosfamide, ciclosporine, tacrolimus, Ig IV, produit de contraste iodé, lithium.**

ENDOCRINIEN	Dysthyroïdie	- **Antithyroïdiens.** - **Lévothyroxine.** - **Amiodarone.** - **Lithium.** - **Interféron.** - **Antiseptiques iodés.** - Certains **inhibiteurs de tyrosine-kinase.**
	Hirsutisme	- **Androgènes.**
	Insuffisance surrénalienne	- **Corticoïdes** (sevrage). - **Anticortisolique.** - **Héparine.**
MÉTABOLIQUE	Hypoglycémie	- **Insuline.** - **Antidiabétiques hypoglycémiants** : sulfonylurées, glinides. - **Quinine.**
	Acidose lactique	- **Metformine.** - **Antirétroviraux** : inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques.
	Hyperuricémie	- **Diurétique.** - **Aspirine** à faible dose.
	Hyperglycémie	- **Corticoïdes.** - **Diurétiques thiazidiques.** - **Diazoxide.** - **Contraceptifs oraux.** - **β-stimulant IV.** - **Antiprotéase.** - **Neuroleptique de 2de génération** : olanzapine surtout.
	Hyperkaliémie	- **IEC/ARA2.** - **Anti-aldostérone.** - **Sels de potassium.** - **Héparine.** - **AINS.** - **Immunosuppresseurs** : **ciclosporine.** - **EPO.** - **Antibiotique** : **triméthoprime.**
	Hypokaliémie	- **Diurétiques de l'anse ou thiazidique.** - **Laxatif** (surdosage). - **Corticoïdes.** - **Immunodépresseurs.** - **Agoniste β 2** par voie IV. - **Antifongique** : amphotéricine B IV.
	Hyponatrémie ± SIADH	- **Diurétique.** - **Antidépresseurs** : **ISRS**, **IRSNA.** - **Antiépileptique** : **carbamazépine**, **oxcarbazépine, lamotrigine.** - **Anticancéreux** : **cyclophosphamide, vincristine, vinblastine.** - **Desmopressine.** - **Lavement au mannitol.**
	Dyslipidémie	- **Médicaments hormonaux** : androgènes, oestroprogestatifs, anti-aromatase. - **Rétinoïdes.** - **Interféron.** - **Immunodépresseur** : ciclosporine, tacrolimus. - **Antirétroviraux** : inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques, antiprotéase. - **Diurétique thiazidique.**
CUTANÉ	Prurit, urticaire, eczéma	→ Tous les médicaments potentiellement.
	Bullose disséminée	= Dont syndrome de Lyell et syndrome de Stevens-Johnson. - **Sulfamide.** - **Antiépileptique** : lamotrigine surtout. - **AINS** : oxicam surtout. - **Allopurinol.**

AUTRES	Fièvre	- **β-lactamine.** - **Sulfamides antibactériens.** - **Neuroleptiques** : syndrome malin. - **Antimitotique.** - **Vaccins.** - **Ig IV.** - **Syndrome sérotoninergique.**